

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 874**

51 Int. Cl.:

A61L 24/06 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2016** **PCT/FR2016/051211**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016** **WO16185153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2016** **E 16732691 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.01.2022** **EP 3297692**

54 Título: **Adhesivos quirúrgicos**

30 Prioridad:

21.05.2015 FR 1554583

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.05.2022

73 Titular/es:

COHESIVES (20.0%)
Novacenter 64B Rue Sully
21000 Dijon, FR;
UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR
(20.0%);
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX (20.0%);
INSTITUT POLYTECHNIQUE DE BORDEAUX
(20.0%) y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (20.0%)

72 Inventor/es:

PERRIN, BERTRAND;
DERAIL, CHRISTOPHE;
BADIE, LAETITIA y
PAPON, ERIC

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 908 874 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Adhesivos quirúrgicos

5 Área técnica

La presente invención pertenece al campo de los adhesivos quirúrgicos, más particularmente la presente invención se refiere a composiciones destinadas a ser utilizadas en un proceso para la adhesión de tejidos biológicos entre sí, para la adhesión de un material a un tejido biológico, para la adhesión de un adhesivo o una sustancia a la superficie de un tejido biológico, para sellar un orificio (hemostasia, aerostasia) en un tejido biológico, para reforzar un tejido biológico y/o para fijar y estabilizar un tejido biológico.

Técnica anterior

15 Varias técnicas quirúrgicas utilizan adhesivos quirúrgicos. Estos últimos se utilizan principalmente para ayudar a lograr la hemostasia quirúrgica. Sin embargo, la eficacia de los adhesivos quirúrgicos en esta indicación es controvertida y otros usos como la aerostasia no muestran mejores resultados.

20 Además, los adhesivos quirúrgicos tienen propiedades adhesivas muy débiles y, por lo tanto, no se pueden usar como adhesivo ni como sutura quirúrgica. Los adhesivos quirúrgicos se aplican la mayor parte de las veces directamente al tejido, sin preparar la superficie de unión. La penetración en el tejido es baja o inexistente, lo que da como resultado una unión de mala calidad. Los solicitantes han descubierto que los adhesivos actuales no se pegan y no penetran en los tejidos. En consecuencia, han desarrollado un adhesivo capaz de penetrar profundamente en la superficie del tejido biológico para anclar el adhesivo en el tejido.

25 Por ejemplo, el documento EP1994886A1 divulga un adhesivo quirúrgico que comprende monómeros polimerizables de la familia de los cianoacrilatos. La polimerización de estos últimos se desencadena por la humedad del tejido biológico tan pronto como se establece el contacto entre el adhesivo quirúrgico y éste. En consecuencia, a pesar de la baja viscosidad de este adhesivo quirúrgico, la polimerización de los monómeros de cianoacrilato tiene lugar en la superficie del tejido biológico. Por lo tanto, los monómeros de cianoacrilato no pueden penetrar en el tejido biológico. Los monómeros de cianoacrilato no pueden anclarse en el tejido, lo que explica la baja resistencia mecánica y la escasa eficacia clínica de los adhesivos quirúrgicos a base de cianoacrilato.

30 El documento US2007/0134333 describe adhesivos de tipo acrilatos polimerizables bajo el efecto de UV en presencia de un fotoiniciador. Sin embargo, las composiciones descritas comprenden polímeros y no monómeros u oligómeros.

35 Así, la presente invención propone proporcionar un nuevo tipo de adhesivos quirúrgicos. Las composiciones y el método según la invención permiten obtener una unión eficaz y resistente. La falla de la unión ocurre a través de la propagación de una grieta en la tela unida o en la junta de adhesivo y no en la interfaz de la tela-adhesivo. La unión es aplicable a todo tipo de tejidos biológicos (tejidos blandos, huesos). Tal unión también permite obtener una hemostasia o aerostasia eficaz. También permite sustituir la sutura quirúrgica por un adhesivo.

40 Síntesis de la invención

45 El principio de la invención consiste en permitir que un monómero polimerizable penetre en el tejido biológico para permitir el anclaje del polímero en el tejido, lo que refuerza las propiedades de adhesión a la superficie del tejido.

50 Así, la presente invención se refiere a una composición destinada a ser utilizada en un proceso para la adhesión de tejidos biológicos entre sí, para la adhesión de un material a un tejido biológico, para la adhesión de un adhesivo o una sustancia sobre la superficie de un tejido biológico, para sellar un orificio en un tejido biológico, para reforzar un tejido biológico y/o para fijar y estabilizar un tejido biológico destacable porque comprende un fotoiniciador, un monómero de acrilato o metacrilato o un oligómero de acrilato o metacrilato polimerizable bajo el efecto de la radiación ultravioleta (UV), y no incluye monómeros polimerizables de la familia de los cianoacrilatos, y porque su viscosidad es inferior a 10 mPa.s a 20 °C.

55 La viscosidad de la composición se puede medir en particular mediante un viscosímetro de caída de bola según la norma DIN53015.

60 En efecto, los solicitantes pudieron demostrar que la viscosidad de dicha composición permitía obtener una penetración significativa en los tejidos biológicos y una adherencia óptima.

65 En el contexto de la presente invención, la expresión "monómero polimerizable" pretende indicar un monómero cuya polimerización puede iniciarse bajo el efecto de la radiación ultravioleta (UV). Este modo de iniciación de la polimerización permite esperar hasta que la composición monomérica haya penetrado en los tejidos antes de

desencadenar la polimerización. Preferentemente, la polimerización de la composición según la invención solo puede iniciarse por radiación ultravioleta con exclusión de cualquier otro modo de iniciación. En particular, el inicio de la polimerización de los monómeros polimerizables consiste en la irradiación con rayos UV. Preferentemente, dicha radiación UV tiene una longitud de onda comprendida entre 150 nm y 280 nm, aún más preferentemente entre 170 nm y 260 nm y muy preferentemente entre 190 nm y 240 nm.

De acuerdo con otra realización preferida, dicha radiación UV tiene una longitud de onda comprendida entre 200 nm y 400 nm, aún más preferentemente entre 300 nm y 400 nm y muy preferentemente entre 350 nm y 400 nm.

El polímero obtenido tras la polimerización del monómero es preferentemente un polímero biocompatible.

Por estos motivos, la composición según la invención no comprende monómeros polimerizables cuya polimerización pueda iniciarse únicamente por contacto con moléculas de agua. Se evita así la polimerización instantánea de la composición según la invención en contacto con los tejidos.

Por estas mismas razones, la composición según la invención no comprende monómeros polimerizables de la familia de los cianoacrilatos conocidos por polimerizar rápidamente en contacto con el agua y/o la humedad ambiental.

Preferiblemente, el monómero polimerizable solo es polimerizable por irradiación con rayos UV.

De acuerdo con una forma de realización preferida, dicha viscosidad es inferior a 6 mPa.s a 20 °C.

De acuerdo con una forma de realización más preferida, dicha viscosidad es inferior a 4 mPa.s a 20 °C.

De acuerdo con una forma de realización totalmente preferida, dicha viscosidad es inferior a 2 mPa.s a 20 °C y más particularmente está comprendida entre 1 y 2 mPa.s a 20 °C.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la composición según la invención no es un hidrogel.

De acuerdo con una realización preferida, dicho monómero comprende una función polar.

En el contexto de la presente invención, la expresión "función polar" se refiere a un grupo de átomos en los que los electrones se distribuyen asimétricamente, permitiendo así que esta función polar participe en interacciones electrostáticas. Dicha función polar puede en particular elegirse del grupo que comprende las funciones hidroxilo, amida, carboxilo, amino, carbonato, carbamato, sulfonamida, sulfónico, fosfónico, metoxietilo, metoxietoxietilo, hidroxietilo e hidroxietoxietilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho monómero de acrilato se elige del grupo que comprende mono-, di-, tri-, tetra- y penta-acrilato o metacrilato, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho monómero de acrilato se selecciona del grupo que comprende ácido acrílico, metacrilato de metilo; metacrilato de dimetilaminoetilo; acrilato de etilo; metacrilato de ciclohexilo; metacrilato de 2-hidroxietilo; acrilato de 3-hidroxipropilo; acrilato de alfa-bromoetilo; acrilato de alfa-cloroetilo; metacrilato de clorometilo; metacrilato de 2-bromoetilo; metacrilato de 2-naftilo; acrilato de paratolilo; metacrilato de paraclorofenilo; acrilato de metabromofenilo; acrilato de 2,4,6-tribromofenilo; metacrilato de paraclorobencilo; metacrilato de metametoxibencilo; acrilato de paraetilbencilo; dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; diacrilato de neopentilglicol; dimetacrilato de tiodietilenglicol; diacrilato de bisfenol A etoxilado; dimetacrilato de bisfenol A etoxilado; triacrilato de pentaeritritol; triacrilato de glicerilo; pentaacrilato de dipentaeritritol; triacrilato de trimetilolpropano; trimetacrilato de isocianurato de tris(2-hidroxietilo); triacrilato de trimetilolpropano polioxietileno; acrilato de uretano; metacrilato de uretano; sulfuro de bis(4-metacrilatoiltiofenilo); acrilato de terc-butilo; un etilenglicol o un polietilenglicol seleccionado del grupo que consiste en acrilato, metacrilato; diacrilato, dimetacrilato y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización totalmente preferida, dicho monómero de acrilato se selecciona del grupo (hidroxietil)metacrilato, ácido acrílico, hidroxipropil)metacrilato, acrilato de terc-butilo, metacrilato de dimetilaminoetilo y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización totalmente preferida, dicho monómero de acrilato se selecciona del grupo que comprende ácido acrílico, (hidroxietil)metacrilato, (hidroxipropil)metacrilato y mezclas de los mismos.

De acuerdo con otra realización totalmente preferida, dicho monómero de acrilato se selecciona del grupo que comprende ácido acrílico, acrilato de terc-butilo y mezclas de los mismos.

De acuerdo con otra realización muy preferida, dicho monómero de acrilato se selecciona del grupo que comprende el ácido acrílico, metacrilato de dimetilaminoetil y mezclas de los mismos.

5 De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho monómero tiene una masa molar comprendida entre 50 y 300 g.mol⁻¹.

De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho monómero tiene una concentración comprendida entre el 90 y el 100% en masa con respecto a la masa total de la composición.

10 De acuerdo con una forma de realización preferida, dicha composición comprende además un agente de reticulación.

El experto en la técnica es capaz de elegir el agente de reticulación más adecuado en función del monómero utilizado.

15 De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho agente de reticulación comprende una función acrilato.

De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho agente de reticulación se selecciona del grupo que comprende los acrilatos multifuncionales que comprenden en particular diacrilato de 1,6-hexanodiol, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de 1,2-etilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol y mezclas de los mismos.

25 De acuerdo con otra realización preferida, dicho agente de reticulación se selecciona del grupo que comprende acrilatos multifuncionales que comprenden en particular dimetilacrilato de hexanodiol (HDDMA), dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA), diacrilato de butanodiol (BDDA), diacrilato de poli(etilenglicol) (PEGDA) y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho agente reticulante está presente a una concentración de entre el 1% y el 5% en masa, aún más preferentemente entre el 1 y el 3% en masa, aún más preferentemente entre el 1 y el 2% en masa con respecto al total masa de la composición.

30 De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho agente de reticulación está presente a una concentración comprendida entre el 0,1 y el 3% en masa, incluso más preferentemente entre el 0,1 y el 0,5% en masa, aún más preferentemente entre el 0,1 y el 0,3% en masa y muy preferentemente a una concentración del 0,2% en masa con respecto a la masa total de la composición. La composición según la invención comprende un fotoiniciador. El experto en la técnica elegirá el fotoiniciador más adecuado en función del espectro de emisión de la lámpara utilizada.

El fotoiniciador puede seleccionarse de: 2,2-dimetoxifenil-2-acetofenona (DMPA), canforquinona o 4,4'-bis(dietilamino)benzofenona, siendo esta lista no limitativa.

40 Ventajosamente, el fotoiniciador se utiliza a una concentración comprendida entre el 0,2 y el 1%, preferentemente entre el 0,2 y el 0,3% en masa.

45 De acuerdo con una forma de realización preferida, dicho fotoiniciador es DMPA.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, dicha composición comprende un disolvente y aún más preferentemente dicho disolvente es agua. De acuerdo con otra realización preferida, dicho disolvente es un alcohol y muy preferentemente etanol.

50 De acuerdo con otra realización preferida, dicha composición está desprovista de disolvente.

En el contexto de la presente invención, el término "comprende" pretende significar que la composición según la invención incluye los elementos mencionados. De preferencia, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden únicamente los elementos mencionados con exclusión de cualquier otro.

55 Las características de la radiación UV utilizada, en particular su potencia y su longitud de onda, están adaptadas a los constituyentes de la composición, en particular a la naturaleza del monómero polimerizable y a su concentración en la composición.

60 En el contexto de la presente invención, la expresión "fuente de radiación UV" se refiere a cualquier medio artificial capaz de producir radiación UV y, más particularmente, radiación con una longitud de onda entre 150 y 280 nm, incluso más preferiblemente entre 170 nm a 260 nm y más preferiblemente entre 190 nm y 240 nm. Preferiblemente, dicha radiación UV tiene una potencia de entre 0,5 W y 200 W y muy preferiblemente de entre 100 y 200 W.

65

De acuerdo con otra realización preferida, la expresión "fuente de radiación UV" se refiere a cualquier medio artificial capaz de producir radiación UV con una longitud de onda de entre 200 nm y 400 nm, aún más preferiblemente de entre 300 nm y 400 nm y muy preferiblemente de entre 350 nm y 400 nm.

- 5 Más preferentemente, dicha radiación UV tiene una longitud de onda de entre 150 y 280 nm y una potencia de entre 100 y 200 W.

Descripción de las formas de realización

10 Materiales y métodos

Prueba de pelado

- 15 Soluciones de ácido acrílico, (hidroxietil)metacrilato/ácido acrílico, (hidroxipropil)metacrilato/ácido acrílico, ácido acrílico/acrilato de terc-butilo/agentes de reticulación, metacrilato/ácido acrílico/(hidroxietil)metacrilato/agentes de reticulación, o ácido acrílico/metacrilato de dimetilaminoetilo/agentes de reticulación de viscosidad y concentración variables se depositaron sobre muestras de pericardios bovinos. Esta etapa se lleva a cabo a 20 °C. Dichas muestras de pericardio se sometieron a radiación UV de 150 W, durante un periodo de 5 min, para desencadenar la polimerización de los monómeros. La fuente de radiación se colocó a 10 cm del pericardio.

- 20 A continuación, dichas muestras de pericardio se cubrieron con una tira de tela de vidrio, esta última recibió una solución de monómeros idéntica a la utilizada en la etapa anterior.

Las muestras de pericardio se sometieron a radiación UV en las mismas condiciones que en la etapa anterior.

- 25 A continuación se realizó un ensayo de pelado tirando a 180° de la tira de fibra de vidrio en un horno regulado a 37 °C. El tiempo de reposo de la tira instalada entre las mordazas de la máquina de tracción es de un minuto, la temperatura dentro de la muestra es, en el momento del lanzamiento del ensayo, de 30 °C + o de - 4 °C.

- 30 Observación de microscopio electrónico de barrido ambiental

Se depositó una solución de ácido acrílico sobre muestras de pericardio. Dichas muestras de pericardio se sometieron a radiación UV de 150 W, durante 5 min, para desencadenar la polimerización de los monómeros. La fuente de radiación se colocó a 10 cm del pericardio.

- 35 A continuación, las muestras de pericardio se cortaron transversalmente y se observaron mediante microscopia electrónica de barrido.

Resultados

- 40 Prueba de pelado

Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla.

- 45 En todas las pruebas realizadas, se observa, sea cual fuere el adhesivo utilizado, una tasa de rotura de aproximadamente un 70% en el tejido o la tira de fibra de vidrio y un 30% en el adhesivo. Cuando la rotura se produce en el adhesivo, la fuerza necesaria para destruir el conjunto es equivalente a la que se obtiene para una rotura en la fibra de vidrio.

- 50 Se observa que la resistencia a la rotura (es decir, la fuerza de unión) aumenta inversamente a la viscosidad de la composición según la invención utilizada.

Tabla 1

| Composición utilizada (todas las composiciones incluyen 0,25% en masa de DMPA) | Viscosidad [mPa.s] | Resistencia a la tracción F/b [N/m] en el pericardio |
|--|--------------------|--|
| 100% de ácido acrílico | 1 | 300 |
| 25% de HEMA 75% de AA | 3 | 300 |
| 50% de HEMA 50% de AA | 4 | 250 |
| 75% de HEMA 25% de AA | 6 | 200 |
| 25% de HPMA 75% de AA | 3 | 400 |
| 50% de HPMA 50% de AA | 4,5 | 300 |

(continuación)

| | | |
|---|------|-----|
| 75% de HPMA 25% de AA | 6,5 | 100 |
| 65% de AA 35% de tBuAC 2% de HDDMA | 1,23 | 400 |
| 50% de AA 50% de tBuAC 2% de HDDMA | 1,23 | 190 |
| 50% de AA 25% de HEMA 25% de MA 2% de HDDMA | 1,81 | 190 |
| 90% de AA 10% de DMAEMA 2% de HDDMA | 9,6 | 322 |
| 65% de AA 35% de tBuAC 2% de EGDMA | 1,18 | 343 |
| 65% de AA 35% de tBuAC 2% de BDDA | 1,27 | 286 |
| | | |
| 65% de AA 35% de tBuAC 2% de PEGDA | 1,5 | 382 |

Observación con microscopio electrónico de barrido

- 5 Se observa la presencia del polímero formado, infiltrado en la superficie del tejido hasta una profundidad de 50 mm. También se observa que el polímero formado ha penetrado en los espacios entre las fibras de colágeno de los tejidos.

- 10 Esta observación indica la capacidad de las composiciones según la invención para penetrar en los tejidos, lo que explica la perfecta adherencia obtenida.

| | | |
|---|------|-----|
| 50% de AA 25% de HEMA 25% de MA 2% de HDDMA | 1,81 | 190 |
| 90% de AA 10% de DMAEMA 2% de HDDMA | 9,6 | 322 |
| 65% de AA 35% de tBuAC 2% de EGDMA | 1,18 | 343 |
| 65% de AA 35% de tBuAC 2% de BDDA | 1,27 | 286 |
| 65% de AA 35% de tBuAC 2% de PEGDA | 1,5 | 382 |

Observación con microscopio electrónico de barrido

- 15 Se observa la presencia del polímero formado, infiltrado en la superficie del tejido hasta una profundidad de 50 pm. También se observa que el polímero formado ha penetrado en los espacios entre las fibras de colágeno de los tejidos.

- 20 Esta observación indica la capacidad de las composiciones según la invención para penetrar en los tejidos, lo que explica la perfecta adherencia obtenida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición, destinada a ser utilizada en un procedimiento para la adhesión de tejidos biológicos entre sí, para la adhesión de un material a un tejido biológico, para la adhesión de un adhesivo o una sustancia a la superficie de un tejido biológico, para sellar un orificio en un tejido biológico, para reforzar un tejido biológico y/o para fijar y estabilizar un tejido biológico caracterizada porque comprende un fotoiniciador, un monómero de acrilato o metacrilato o un oligómero de acrilato o metacrilato polimerizable bajo el efecto de radiación ultravioleta (UV), y no comprende monómeros polimerizables de la familia de los cianoacrilatos, y porque su viscosidad medida por presión de bola de un viscosímetro descendente según la norma DIN53015 es inferior a 10 mPa.s a 20 °C.
- 10 2. Composición de acuerdo con la reivindicación anterior, caracterizada porque dicha radiación UV tiene una longitud de onda comprendida entre 150 nm y 280 nm, aún más preferentemente entre 170 nm y 260 nm y muy preferentemente entre 190 nm y 240 nm.
- 15 3. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el monómero polimerizable solo es polimerizable por irradiación con rayos UV.
- 20 4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque no comprende monómeros polimerizables cuya polimerización pueda iniciarse por contacto con moléculas de agua.
- 5 5. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho monómero comprende una función polar.
- 25 6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho monómero tiene una masa molar comprendida entre 50 y 300 g.mol⁻¹.
- 7 7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está exenta de disolventes.
- 30 8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además un agente de reticulación.
9. Composición de acuerdo con la reivindicación anterior, caracterizada porque dicho agente de reticulación comprende una función acrilato.